

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

9

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/28, 9/20, 47/34, C08F 283/06, 218/08		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/18375 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. April 2000 (06.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07123 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. September 1999 (24.09.99) (30) Prioritätsdaten: 198 44 903.8 30. September 1998 (30.09.98) DE 199 05 906.3 11. Februar 1999 (11.02.99) DE 199 31 667.8 8. Juli 1999 (08.07.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOTSCHKE, Michael [DE/DE]; Warmweiherstrasse 15, D-52066 Aachen (DE). KOLTER, Karl [DE/DE]; Studentenstrasse 1, D-67117 Limburgerhof (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorsche Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE). ANGEL, Maximilian [DE/DE]; Bayernstrasse 12, D-67105 Schifferstadt (DE). LEINENBACH, Alfred [DE/DE]; Gartenweg 1, D-67161 Gönheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, RO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: APPLICATION OF WATER-SOLUBLE OR WATER-DISPERSIBLE POLYMERIZATES WHICH CONTAIN POLY-ETHER AND WHICH ARE USED AS A COATING AGENT, A BINDING AGENT AND/OR AS A FILM-FORMING AUXILIARY AGENT IN PHARMACEUTICAL FORMS OF ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WASSERLÖSLICHEN ODER WASSERDISPERGIERBAREN POLYETHER-HALTIGEN POLYMERISATEN ALS ÜBERZUGSMITTEL, BINDEMittel UND/ODER FILMBILDENDER HILFSSTOFF IN PHARMAZEUTISCHEN DARREICHUNGSFORMEN (57) Abstract <p>The invention relates to the application of polymerizates which can be obtained by the polymerization of: a) at least one vinyl ester of aliphatic C₁-C₂₄ carboxylic acids in the presence of b) polyethers of general formula (I): R¹-(O-(R²-O)_u-(R³-O)_v-(R⁴-O)_w-[A-(R⁵-O)_x-(R⁶-O)_y-(R⁷-O)_z]-S-R⁸)_n in which the variables, independent of one another, have the meaning cited in the description. Said polymerizates are used as a coating agent, binding agent and/or as a film-forming auxiliary agent in pharmaceutical forms of administration.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verwendung von Polymerisaten, die erhältlich sind durch Polymerisation von: a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von b) Polyethern der allgemeinen Formel (I): R¹-(O-(R²-O)_u-(R³-O)_v-(R⁴-O)_w-[A-(R⁵-O)_x-(R⁶-O)_y-(R⁷-O)_z]-S-R⁸)_n, in der die Variablen unabhängig voneinander die in der Beschreibung genannte Bedeutung haben, als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungsformen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Polyether-haltigen Polymerisaten als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungs-
5 formen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von wasserlöslichen oder
10 wasserdispergierbaren Polyether-haltigen Polymerisaten als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungsformen.

Feste pharmazeutische Darreichungsformen wie Tabletten, Kapseln,
15 Pellets, Granulate, Kristalle etc. werden aus sehr unterschiedlichen Gründen gecoatet, d.h. mit einem Filmüberzug versehen. So kann beispielsweise ein schlechter Geruch oder Geschmack maskiert sowie die Schluckbarkeit verbessert werden. Die Stabilität des Wirkstoffes kann durch das Coating erhöht werden, indem weniger
20 Wasserdampf und Sauerstoff an das Tabletteninnere gelangt. Die Darreichungsformen sehen besser aus und können durch die Einarbeitung von Farbstoffen besser unterschieden werden. Darüber hinaus läßt sich insbesondere die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes durch den Filmüberzug einstellen.

25 Generell unterscheidet man Instant-Release-Formen und Retard- bzw. Slow-Release-Formen.

Bei Instant-Release-Formen sollen der Zerfall der Tablette und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Darreichungsform nach
30 Möglichkeit nicht durch das Coating beeinflußt werden, deshalb muß sich der Filmüberzug schnell im Magensaft auflösen. Daneben muß er über gute Filmeigenschaften verfügen. Die Zugfestigkeit und die Reißdehnung sollten hoch sein, damit der Filmüberzug mechanischen Einwirkungen standhält, wie sie bei der pharmazeutischen Verarbeitung - insbesondere der Konfektionierung -
35 und auch während des Versandes bzw. der Lagerung auftreten.

Ein häufig eingesetztes Produkt für das Coaten von Instant-Release-Tabletten ist Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
40 Hydroxypropylmethylcellulose weist in wäßriger Lösung bei zunehmender Konzentration einen steilen Viskositätsanstieg auf. Ein ähnliches Verhalten zeigt auch Hydroxypropylcellulose (HPC).

45 Da die Filmbildnerlösung beim Coaten von Tabletten fein zerstäubt werden muß und die gebildeten Tröpfchen die Oberfläche der Tabletten gut benetzen und auch gut spreiten müssen, darf die Viskosität eine gewisse Grenze (zwischen 150 und 250 mPas), die

abhängig ist von der Art der Sprühdüse und des Gerätes, nicht überschreiten. Deshalb können im Falle von HPMC nur verhältnismäßig niedrige Filmbildnerkonzentrationen eingesetzt werden.

- 5 Als Empfehlung für die Konzentration von Pharmacoat[®] 606 (Fa. Shin-etsu) werden in der Literatur 5 bis 7 Gew.-% angegeben (Pharmaceutical Coating Technology, edited by Graham Cole, Taylor and Francis Ltd. 1995 und Technische Merkblätter der Hersteller). Diese geringe Sprühkonzentrationen bedingen relativ lange Ver-
- 10 arbeitszeiten und damit hohe Kosten.

- Darüber hinaus zeigt Hydroxypropylmethylcellulose weitere Nachteile u.a. im Benetzungsverhalten, in der Adhesivität auf der Tablettenoberfläche, im Pigmentbindevermögen, in den mechanischen
- 15 Eigenschaften der Filme, in der Hygroskopizität sowie in der Permeabilität gegenüber Wasserdampf und Sauerstoff, in der Auflösungsgeschwindigkeit und in der Zerfallszeitdifferenz zwischen Filmdisken und Kern.

- 20 Die geringe Elastizität der Filme aus Hydroxypropylmethylcellulose führt häufig dazu, daß die Filmdisken bei feuchter Lagerung infolge der Quellung des Kerns aufreißen. Auch der Einsatz von Weichmachern ergibt keine nennenswerten Verbesserungen dieses Problems. Er kann vielmehr zu klebrigen Filmen und durch
- 25 Migration zu Veränderungen der Diskeneigenschaften führen.

- Orale Arzneiformen mit einer Arzneistofffreigabe über einen längeren Zeitraum mit dem Ziel der Wirkungsverlängerung der aktiven Komponente (allgemein Retardarzneiformen) gewinnen
- 30 zunehmend an Bedeutung. Mit ihr sind eine verbesserte Patientencompliance durch eine reduzierte Einnahmefrequenz, eine Verringerung von Nebenwirkungen durch Vermeidung von Plasmaspitzen, gleichmäßigere Blutspiegel des Arzneistoffs sowie die Vermeidung von lokalen Irritationen vorteilhaft verbunden. Neben der Formulierung von Arzneistoffhaltigen Kernen, die mit einem wasser-
- 35 unlöslichen aber semipermeablen bzw. porenhaltigen Film überzogen wurden, durch die der Arzneistoff diffundiert, kann die Steuerung und Verlängerung der Freisetzung durch die Einbettung des Arzneistoffes in Matrices erreicht werden. Weiterhin ist der Einsatz
- 40 von Ionenaustauscherharzen und therapeutischen Systemen (z.B. OROS) möglich.

- Besonders die Einbettung des Arzneistoffs in Hydrokolloidmatrices bietet die Vorteile einer einfachen und preiswerten Herstellung
- 45 und einer hohen Arzneimittelsicherheit, da Dose Dumping Effekte nicht auftreten können. Die hierfür in der Regel eingesetzten Hilfsstoffe wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxy-

propylcellulose, Alginsäure bzw. Alginate sowie Xanthan besitzen Anwendungsnachteile. Hier sind zu nennen: Mangelnde Fließeigenschaften, die eine Direkttablettierung erschweren, eine Abhängigkeit der Arzneistofffreigabe von der Osmolarität (Salzgehalt) und vom pH-Wert des Freisetzungsmediums. Dies gilt ebenso für HPMC wie für Hydroxypropylcellulose, Xanthan und Alginate. Die Verwendung von Xanthan führt ferner zu Tabletten mit geringer Härte, die Direkttablettierung von Alginaten resultiert in Preßlingen mit nur noch geringen retardierenden Eigenschaften (max. 8 h).

10 Die natürlichen Quellstoffe (z.B. Alginate) besitzen insgesamt eine starke Chargenvariabilität.

Überraschend wurde gefunden, daß die im folgenden beschriebenen Polymerisate diese Nachteile nicht besitzen und für die Verwendung in oralen pharmazeutischen Zubereitungen als Matrix für die Wirkstofffreisetzung vorteilhaft sind.

Bindemittel werden in pharmazeutischen Darreichungsformen eingesetzt, um die Verarbeitbarkeit und die mechanische Festigkeit zu erhöhen. Sie werden üblicherweise in Tabletten, Granulaten und Pellets eingesetzt und führen zu verbesserter Fließfähigkeit, höherer Bruchfestigkeit und geringerer Friabilität.

Die derzeit verwendeten Bindemittel wie Maltodextrin oder Polyvinylpyrrolidone führen häufig zu nicht zufriedenstellenden Bruchfestigkeiten und Friabilitäten. Andere Bindemittel wie Stärkekleister und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) lassen sich aufgrund ihrer hohen Viskosität nur niedrigkonzentriert einsetzen.

Weiterhin werden filmbildende Hilfsstoffe in Lösungen und Sprays eingesetzt, die auf der Haut oder Schleimhaut aufgebracht oder auch dem Körper systemisch zugeführt werden. Beispiele hierfür sind Zubereitungen für die Wundbehandlung, Sprayverbände aber auch Zubereitungen zur Applikation auf intakter Haut bzw. Schleimhaut. Dabei wird die Haut durch einen Film geschützt und die Wirkstoffe können in bzw. durch die Haut dringen.

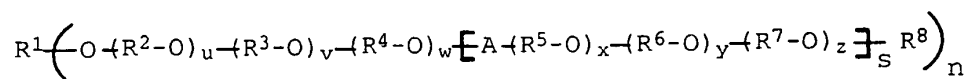
Bei transdermalen therapeutischen Systemen und bei Wundpflastern ist ebenfalls wie bei den oben genannten Darreichungsformen eine hohe Flexibilität erforderlich, die die derzeit zur Verfügung stehenden Produkte nicht aufweisen. Der Einsatz von möglichen Weichmachern zur Erreichung der notwendigen Flexibilität ist aus toxikologischen und pharmakologischen Gründen nicht erwünscht.

45

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, wasserlösliche oder wasserdispergierbare Polymeren als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildende Hilfsstoffe in pharmazeutischen Darreichungsformen bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile nicht aufweisen.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch Verwendung von Polymerisaten, insbesondere von solchen Polymerisaten, die wasserlöslich oder wasserdispergierbar sind und die erhältlich sind durch Polymerisation von

- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- b) Polyethern der allgemeinen Formel I,



I

in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, R⁹-NH-C(=O)-, Polyalkoholrest;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, R⁹-NH-C(=O)-;

R² bis R⁷

-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

A -C(=O)-O-, -C(=O)-B-C(=O)-O-,
-C(=O)-NH-B-NH-C(=O)-O-;

B -(CH₂)_t-, Arylen, gegebenenfalls substituiert;

n 1 bis 8;

s 0 bis 500;

- t 1 bis 12;
- u 1 bis 5000;
- 5 v 0 bis 5000;
- w 0 bis 5000;
- x 1 bis 5000;
- 10 y 0 bis 5000;
- z 0 bis 5000

- 15 als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungsformen.

Polyalkylenoxid-haltige Pfropfpolymerisate, u.a. auch als Hilfsmittel in pharmazeutischen Zubereitungen sind bereits bekannt.

20

So beschreibt DE-A-23 63 853 die Verwendung von teilverseiften Pfropfcopolymerisaten von Vinylacetat auf Polyethylenglykol zur Herstellung von selbsttragenden Packungen oder Kapseln für

- 25 Kapseln sollen als Alternative zu den bekannten Hartgelatine-kapseln, wie sie beispielsweise beschrieben sind in Pharmazie in unserer Zeit, 23(4), 226-229 (1994), eingesetzt werden. Für die Verwendung der Pfropfpolymerisate als Überzugs- bzw. Bindemittel für pharmazeutische Darreichungsformen finden sich in dieser

- 30 Schrift keine Hinweise.

DE 1 077 430, DE 1 094 457 und DE 1 081 229 beschreiben Verfahren zur Herstellung von Pfropfpolymerisaten von Polyvinylestern und deren Verwendung als wasserlösliche Verpackungsfolien sowie als

35

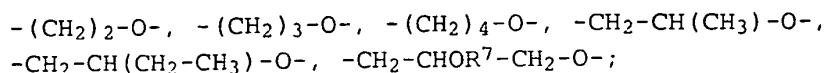
Hilfsmittel in der Kosmetik.

DE 43 36 493 beschreibt wasserlösliche oxyalkylengruppenhaltige Polyvinylalkoholharzzusammensetzungen und deren Verwendung beispielsweise als Verpackungsmaterialien.

40

Bei den erfindungsgemäß verwendeten Polymerisaten handelt es sich um sogenannte Pfropfpolymerisate, bei denen als Pfropfgrundlage

- 45 b) generell Polyether der allgemeinen Formel I, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyalkylenoxiden auf Basis von Ethylenoxid, Propylenoxid und Butylenoxid sowie Polyglycerin verwendet werden. Je nach Art der Monomerbausteine ergeben sich Polymere mit folgenden Struktureinheiten.



Dabei kann es sich sowohl um Homopolymere als auch um Copolymere
 5 handeln, wobei die Copolymere statistisch verteilt sein können
 oder als sogenannte Blockpolymere vorliegen.

Je nach Pfropfungsgrad sind unter den erfindungsgemäß verwendeten
 Polymerisaten sowohl reine Pfropfpolymerisate als auch Mischungen
 10 der o.g. Pfropfpolymerisate mit ungepfropften Polyethern der
 Formel I und Homo- oder Copolymerisaten der Monomeren a) und
 gegebenenfalls weiteren Monomeren c) zu verstehen.

Die endständigen primären Hydroxylgruppen der, auf Basis von
 15 Alkylenoxiden oder Glycerin hergestellten Polyether sowie außer-
 dem die sekundären OH-Gruppen von Polyglycerin können sowohl in
 ungeschützter Form frei vorliegen als auch mit Alkoholen einer
 Kettenlänge $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ bzw. mit Carbonsäuren einer Kettenlänge $\text{C}_1\text{-C}_{24}$
 verethert bzw. verestert werden.

20

Als Alkylreste für R^1 und R^8 bis R^{10} seien verzweigte oder unver-
 zweigte $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl,
 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl,
 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl,

25

3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl,
 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methyl-
 pentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl,
 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,

30

2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,
 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-
 propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl,
 n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl,
 n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl
 oder n-Eicosyl genannt.

35

Als bevorzugte Vertreter der oben genannten Alkylreste seien
 verzweigte oder unverzweigte $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -, besonders bevorzugt
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylketten genannt.

40

Das Molekulargewicht der Polyether liegt im Bereich kleiner
 500000 (nach Zahlenmittel), bevorzugt im Bereich von 300 bis
 100000, besonders bevorzugt im Bereich von 500 bis 20000, ganz
 besonders bevorzugt im Bereich von 800 bis 15000.

45

Vorteilhafterweise verwendet man Homopolymerisate des Ethylen-
 oxids oder Copolymerisate, mit einem Ethylenoxidanteil von 40
 bis 99 Gew.-%. Für die bevorzugt einzusetzenden Ethylenoxidpoly-

merisate beträgt somit der Anteil an einpolymerisiertem Ethylenoxid 40 bis 100 Mol-%. Als Comonomer für diese Copolymerisate kommen Propylenoxid, Butylenoxid und/oder Isobutylenoxid in Betracht. Geeignet sind beispielsweise Copolymerisate aus

5 Ethylenoxid und Propylenoxid, Copolymerisate aus Ethylenoxid und Butylenoxid sowie Copolymerisate aus Ethylenoxid, Propylenoxid und mindestens einem Butylenoxid. Der Ethylenoxidanteil der Copolymerisate beträgt vorzugsweise 40 bis 99 Mol.-%, der Propylenoxidanteil 1 bis 60 Mol.-% und der Anteil an Butylenoxid

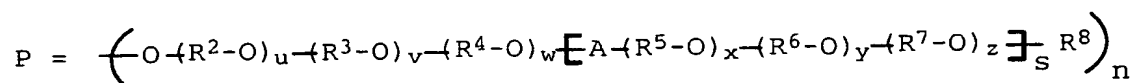
10 in den Copolymerisaten 1 bis 30 Mol.-%. Neben geradkettigen können auch verzweigte Homo- oder Copolymerisate als Pfropfgrundlage verwendet werden.

Verzweigte Polymerisate können hergestellt werden, indem man

15 beispielsweise an niedrigmolekularen Polyalkoholresten (= R¹ in der allgemeinen Formel I, wie z.B. Pentaerythrit, Glycerin oder an Zuckern bzw. Zuckeralkoholen wie Saccharose, D-Sorbit und D-Mannit) Ethylenoxid und gegebenenfalls noch Propylenoxid und/oder Butylenoxide oder Polyglycerin anlagert.

20 Dabei können Polymerisate gebildet werden, bei denen mindestens eine, bevorzugt eine bis acht, besonders bevorzugt eine bis fünf der in den Polyalkoholen vorhandenen Hydroxylgruppen in Form einer Etherbindung mit dem folgenden Polyetherrest P, gemäß

25 Formel I



30 $n = 1 \text{ bis } 8$

verknüpft sein können.

35 Die Alkylenoxid-Einheiten können im Polymerisat statistisch verteilt sein oder in Form von Blöcken vorliegen.

Es ist aber auch möglich, Polyester von Polyalkylenoxiden und aliphatischen C₁-C₁₂-, bevorzugt C₁-C₆-Dicarbonsäuren oder aromatischen Dicarbonsäuren, z.B. Oxalsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure oder Terephthalsäure mit Molmassen von 1500 bis 25000,

40 beschrieben in EP-A-0 743 962, als Pfropfgrundlage zu verwenden.

Es ist weiterhin möglich, durch Phosgenierung hergestellte Polycarbonate von Polyalkylenoxiden oder auch Polyurethane von Polyalkylenoxiden und aliphatischen C₁-C₁₂-, bevorzugt C₁-C₆-Diisocyanaten oder aromatischen Diisocyanaten, z.B. Hexamethylen-diisocyanat oder Phenylendiisocyanat als Pfropfgrundlage zu verwenden.

45

Die o.g. Polyester, Polycarbonate oder Polyurethane können bis zu 500, bevorzugt bis zu 100 Polyalkylenoxideinheiten enthalten, wobei die Polyalkylenoxideinheiten sowohl aus Homopolymeren als auch aus Copolymeren unterschiedlicher Alkylenoxide bestehen

5 können.

Bevorzugt werden Polymerisate verwendet, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie erhältlich sind durch Polymerisation von

10 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von

b) Polyethern der allgemeinen Formel I,

15 in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkoholrest;

20 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

R² bis R⁴

25 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$,
 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$;

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

30

n 1 bis 8;

s 0;

35

u 1 bis 5000;

v 0 bis 5000;

w 0 bis 5000.

40

Besonders bevorzugt werden Polymerisate verwendet, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie erhältlich sind durch Polymerisation von

45 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₁₂-Carbonsäuren, in Gegenwart von

- b) Polyethern der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 300 bis 100.000 (nach dem Zahlenmittel), in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

5

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Polyalkoholrest;

R^8 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl;

10

R^2 bis R^4

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$,
 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$;

15

R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl;

n 1 bis 5;

s 0;

20

u 2 bis 2000;

v 0 bis 2000;

25

w 0 bis 2000.

Ganz besonders bevorzugt werden Polymerisate verwendet, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie erhältlich sind durch Polymerisation von

30

- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_6 -Carbonsäuren, insbesondere Vinylacetat, in Gegenwart von

35

- b) Polyethern der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 500 bis 20.000 (nach dem Zahlenmittel), in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 , R^8

40

Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, insbesondere Wasserstoff;

R^2 bis R^4

45

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$, insbesondere $-(CH_2)_2-$;

- R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl;
- n 1;
- 5 s 0;
- u 5 bis 500;
- v 0 bis 500, insbesondere 0;
- 10 w 0 bis 500, insbesondere 0.

Für die Polymerisation in Gegenwart der Polyether der Formel I seien als Komponente a) folgende copolymerisierbare Monomere

15 genannt:

Vinylester von aliphatischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₂₄-Carbonsäuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, 20 Caprylsäure, Caprinsäure, Undecylensäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure sowie Melissensäure.

25 Bevorzugt werden Vinylester der oben genannten C₁-C₁₂-Carbonsäuren, insbesondere der C₁-C₆-Carbonsäuren verwendet.

Selbstverständlich können auch Mischungen der jeweiligen Monomeren aus der Gruppe a) pfropfpolymerisiert werden.

30

Die hydrophoben Monomere können daneben auch in Mischung mit einem oder mehreren, ebenfalls hydrophoben Comonomeren, beispielsweise schwer verseifbaren Estern von ungesättigten Carbonsäuren und/oder Alkylethern eingesetzt werden, wobei der Anteil dieser

35 zusätzlichen Monomeren auf maximal 30% beschränkt sein sollte. Bevorzugt sind Anteile von 1 bis 20%.

Als zusätzliche Monomere können für die Polymerisation u.a. mindestens eine weitere Komponente c), ausgewählt aus der Gruppe

40

c₁) C₁-C₂₄-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;

c₂) C₁-C₂₄-Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten

45 C₃-C₈-Carbonsäuren;

c₃) C₁-C₂₄-Alkyl-Vinylether

c₄) N-Vinyllactame;

5 c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren

eingesetzt werden.

Als monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäure kommen Acryl-
10 säure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Itaconsäure oder Aconitsäure in Frage.

Als Alkylreste seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₂₄-Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl,
15 n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl,
20 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder
25 n-Eicosyl sowie deren hydroxylierte Derivate genannt.

Bevorzugt sind verzweigte oder unverzweigte C₁-C₄-Alkylketten, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl,
30 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl und deren hydroxylierte Derivate zu nennen.

Besonders bevorzugte Monomere c₁-c₃) sind Methyl(meth)acrylat, Ethyl(meth)acrylat, Hydroxymethyl(meth)acrylat, 2-Hydroxyethyl(meth)acrylat, Methylvinylether und Ethylvinylether.
35

Die hydrophoben Monomeren können daneben auch in Mischung mit einem oder mehreren hydrophilen Comonomeren eingesetzt werden. Verwendbar sind monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Itaconsäure, Aconitsäure, daneben auch N-Vinyllactame wie N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylimidazol oder N-Vinylcaprolactam.
40

Bevorzugte hydrophile Comonomeren sind (Meth)acrylsäure und N-Vinylpyrrolidon.
45

Die K-Werte der Polymerisate sollen im Bereich von 10 bis 200, bevorzugt 15 bis 150, besonders bevorzugt 15 bis 100, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 20 und 80 liegen. Der jeweils gewünschte K-Wert läßt sich in an sich bekannter Weise durch die Zusammensetzung der Einsatzstoffe einstellen. Die K-Werte werden bestimmt nach Fikentscher, Cellulosechemie, Bd. 13, S. 58 bis 64 und 71 bis 74 (1932) in N-Methylpyrrolidon bei 25°C und Polymerkonzentrationen, die je nach K-Wert-Bereich zwischen 0,1 Gew.-% und 5 Gew.-% liegen.

- 10 Zur Herstellung der Polymerisate können die Monomeren der Komponente a) in Gegenwart der Polyether sowohl mit Hilfe von Radikale bildenden Initiatoren als auch durch Einwirkung energiereicher Strahlung, worunter auch die Einwirkung energiereicher Elektronen verstanden werden soll, polymerisiert werden.

15 Die Polymerisation kann beispielsweise eine Lösungspolymerisation, Polymerisation in Substanz, Emulsionspolymerisation, umgekehrte Emulsionspolymerisation, Suspensionspolymerisation, umgekehrte Suspensionspolymerisation oder Fällungspolymerisation sein, ohne daß die verwendbaren Methoden darauf beschränkt sind.

- Bei der bevorzugt durchgeführten Polymerisation in Substanz kann man so vorgehen, daß man das Polyalkylenoxid in mindestens einem Monomer der Gruppe a) löst und nach Zugabe eines Polymerisationsinitiators die Mischung auspolymerisiert. Die Pfropfpolymerisation kann auch halbkontinuierlich durchgeführt werden, indem man zunächst einen Teil, z.B. 10 % des zu polymerisierenden Gemisches aus Polyalkylenoxid, mindestens einem Monomeren der Gruppe a) und Initiator vorlegt, das Gemisch auf Polymerisationstemperatur erhitzt und nach dem Anspringen der Polymerisation den Rest der zu polymerisierenden Mischung nach Fortschritt der Polymerisation zugibt. Die Pfropfpolymerisate können auch dadurch erhalten werden, daß man die Polyalkylenoxide der Gruppe b) in einem Reaktor vorlegt, auf die Polymerisationstemperatur erwärmt und mindestens ein Monomer der Gruppe a) und Polymerisationsinitiator entweder auf einmal, absatzweise oder vorzugsweise kontinuierlich zufügt und polymerisiert.

- 40 Das Mengenverhältnis der als Pfropfgrundlage verwendeten Polyether zu den eingesetzten Vinylestern liegt im Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 50, bevorzugt im Bereich von 1 : 1,5 bis 1 : 35, besonders bevorzugt im Bereich von 1 : 2 bis 1 : 30.

- 45 Als Polymerisationsinitiatoren eignen sich vor allem organische Peroxide, wie Diacetylperoxid, Dibenzoylperoxid, Succinylperoxid, Di-tert.-butylperoxid, tert.-Butylperbenzoat, tert.-Butylper-

pivalat, tert.-Butylpermaleinat, Cumolhydroperoxid, Diisopropylperoxidicarbammat, Bis-(o-toluy1)-peroxid, Didecanoylperoxid, Dioctanoylperoxid, Dilauroylperoxid, tert.-Butylperisobutytrat, tert.-Butylperacetat, Di-tert.-Amylperoxid, tert.-Butylhydroperoxid sowie Mischungen der genannten Initiatoren, Redoxinitiatoren und Azostarter.

Die verwendeten Mengen an Initiator bzw. Initiatorgemischen bezogen auf eingesetztes Monomer liegen zwischen 0,01 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,3 und 5 Gew.-%.

Die Pffropfpolymerisation erfolgt im Temperaturbereich von 40 bis 200°C, bevorzugt im Bereich von 50 bis 140°C, besonders bevorzugt im Bereich von 60 bis 110°C. Sie wird üblicherweise unter atmosphärischem Druck durchgeführt, kann jedoch auch unter vermindertem oder erhöhtem Druck, vorzugsweise zwischen 1 und 5 bar ablaufen.

Falls gewünscht, kann die oben beschriebene Pffropfpolymerisation auch in einem Lösemittel durchgeführt werden. Geeignete Lösemittel sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sek.-Butanol, tert.-Butanol, n-Hexanol und Cyclohexanol sowie Glykole, wie Ethylenglykol, Propylenglykol und Butylenglykol sowie die Methyl- oder Ethyl-ether der zweiwertigen Alkohole, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Glycerin und Dioxan. Die Pffropfpolymerisation kann auch in Wasser als Lösemittel durchgeführt werden. In diesem Fall liegt zunächst eine Lösung vor, die in Abhängigkeit von der Menge der zugegebenen Monomeren der Komponente a) in Wasser mehr oder weniger gut löslich ist. Um wasserunlösliche Produkte, die während der Polymerisation entstehen können in Lösung zu überführen, kann man beispielsweise organische Lösemittel zusetzen, wie einwertige Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Aceton oder Dimethylformamid. Man kann jedoch auch bei der Pffropfpolymerisation in Wasser so verfahren, daß man die wasserunlöslichen Pffropfpolymerisate durch Zugabe üblicher Emulgatoren oder Schutzkolloide, z.B. Polyvinylalkohol, in eine feinteilige Dispersion überführt.

Als Emulgatoren verwendet man beispielsweise ionische oder nicht-ionische Tenside, deren HLB-Wert im Bereich von 3 bis 13 liegt. Zur Definition des HLB-Werts wird auf die Veröffentlichung von W.C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chem., Band 5, 249 (1954) hingewiesen.

- Die Menge an Tensiden, bezogen auf das Pfropfcopolymerisat, beträgt 0,1 bis 5 Gew.%. Bei Verwendung von Wasser als Lösemittel erhält man Lösungen bzw. Dispersionen der Pfropfpolymerisate. Sofern man Lösungen des Pfropfpolymerisates in einem organischen
- 5** Lösemittel herstellt bzw. in Mischungen aus einem organischen Lösemittel und Wasser, so verwendet man pro 100 Gew.-Teile des Pfropfpolymerisates 5 bis 200, vorzugsweise 10 bis 100 Gew.-Teile des organischen Lösemittels oder des Lösemittelgemisches.
- 10** Zur Erhöhung der Hydrophilie der erfindungsgemäß verwendeten Polymeren können die Estergruppen nach der Polymerisation verseift bzw. teilweise verseift werden. Die Verseifung erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zugabe einer Base, bevorzugt durch Zugabe einer methanolischen Natrium- oder Kaliumhydroxidlösung
- 15** bei Temperaturen im Bereich von 10 bis 50°C, bevorzugt im Bereich von 15 bis 30°C. Der Verseifungsgrad hängt ab von der Menge der eingesetzten Base, von der Verseifungstemperatur und der Verseifungszeit.
- 20** Der Verseifungsgrad der Polyvinylestergruppen kann also im Bereich von 0 bis 100 % liegen. Bevorzugt liegt er im Bereich von 20 bis 100 %, besonders bevorzugt im Bereich von 40 bis 100 %, insbesondere von 65 bis 100 % und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 80 bis 100 %.
- 25** Der Feststoffgehalt der erhaltenen wäßrigen Polymerisat-Dispersionen bzw. Lösungen beträgt in der Regel 10 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 65 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 60 Gew.-%.
- 30** Je nach Verseifungsgrad und Konzentration erhält man wäßrige Dispersionen oder Lösungen der erfindungsgemäß verwendeten Polymerisate mit einer Viskosität kleiner 1000 mPas, bevorzugt mit einer Viskosität von 5 bis 400 mPas, besonders bevorzugt von 10 bis 250 mPas bei einer Polymerisatkonzentration von 20 Gew.-%.
- 35** Die Polymerisat-Dispersionen oder Lösungen können durch verschiedene Trocknungsverfahren wie z.B. Sprühtrocknung, Fluidized Spray Drying, Walzentrocknung oder Gefriertrocknung in Pulverform überführt werden. Durch die vorteilhafte geringe Viskosität der
- 40** Polymerlösungen bzw. Dispersionen wird als Trocknungsverfahren bevorzugt die Sprühtrocknung eingesetzt. Aus dem so erhaltenen Polymer-Trockenpulver läßt sich durch Redispersieren in Wasser erneut eine wäßrige Dispersion bzw. Lösung herstellen läßt. Die Überführung in Pulverform hat den Vorteil einer besseren Lager-
- 45** fähigkeit, einer einfacheren Transportmöglichkeit sowie eine geringere Neigung für Keimbefall.

Die erfindungsgemäßen wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Polyalkylenoxid- bzw. Polyglycerin-haltigen Polymerisate eignen sich hervorragend als magensaftlösliche oder als im Magensaft dispergierbare Filmbildner, Bindemittel, Benetzungshilfsstoff und/oder Löslichkeitsverbesserer für pharmazeutische Darreichungsformen.

Aufgrund der enormen Flexibilität und der niedrigen Viskosität sind in der Regel keine zusätzlichen Weichmacher erforderlich.

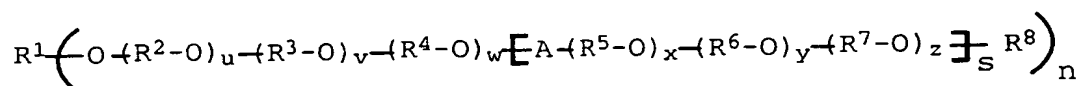
10

Gegenstand der Erfindung sind daher auch pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend mindestens ein wasserlösliches oder wasserdispergierbares Polymerisat als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff, wobei das Polymerisat erhältlich ist durch Polymerisation von

15

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von

20 b) Polyethern der allgemeinen Formel I,



25

I

in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

30

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, R⁹-NH-C(=O)-, Polyalkoholrest;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, R⁹-NH-C(=O)-;

35

R² bis R⁷

-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;

40

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

45

A -C(=O)-O-, -C(=O)-B-C(=O)-O-,
-C(=O)-NH-B-NH-C(=O)-O-;

- B $-(CH_2)_t-$, Arylen, gegebenenfalls substituiert;
- n 1 bis 8;
- 5 s 0 bis 500;
- t 1 bis 12;
- u 1 bis 5000;
- 10 v 0 bis 5000;
- w 0 bis 5000;
- 15 x 1 bis 5000;
- y 0 bis 5000;
- z 0 bis 5000.
- 20 Bezüglich einer näheren Erläuterung der Pfropfpolymerisate, einschließlich der Variablen und deren bevorzugte Ausführungsformen, sei auf die bereits eingangs erfolgte Beschreibung hingewiesen
- 25 Bei den überzogenen Darreichungsformen handelt es sich bevorzugt u.a. um Filmtabletten, Filmmikrotabletten, Dragees, überzogene Pastillen, Kapseln, Kristalle, Granulate oder Pellets.
- Bei den bindemittelhaltigen Darreichungsformen handelt es sich
- 30 bevorzugt u.a. um Tabletten, Mikrotabletten, Kerne, Granulate oder Pellets.
- Weiterhin können die erfindungsgemäßen Polymere zur Herstellung von Lösungen und Sprays verwendet werden, die, auf Haut oder
- 35 Schleimhaut aufgebracht, einen Film ausbilden. Bedingt durch die enorme Dehnbarkeit und Adhäsivität haften die Filme lange auf der Haut oder Schleimhaut. Die Applikationsfrequenz kann so reduziert werden und der Tragekomfort ist erhöht. Beispiele hierfür sind Sprühverbände für Wunden, Desinfektionssprays, Lösungen mit Myco-
- 40 statica, Mundsprays oder -lösungen mit Antibiotika etc.. Aufgrund der Flexibilität ist auch der Einsatz bei transdermalen therapeutischen Systemen vorteilhaft.
- Die erfindungsgemäß verwendeten Pfropfpolymerisate benetzen
- 45 leicht lipophile Oberflächen und besitzen hervorragende Schutzkolloideigenschaften. Eingearbeitet in Suspensionen und Emulsionen lagern sie sich an die Teilchen der dispersen Phase

und stabilisieren diese. Sie können daher als Benetzungshilfsmittel und Stabilisatoren in dispersen Systemen verwendet werden.

Durch Wechselwirkung mit schwer wasserlöslichen Arzneistoffen verbessern sie deren Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit, wodurch Resorbierbarkeit und Bioverfügbarkeit der Arzneistoffe verbessert werden. Diese vorteilhafte Wirkung zeigt sich beispielsweise bei den Darreichungsformen, bei denen der Wirkstoff nicht gelöst vorliegt, wie z.B. Tabletten, Granulate, Suspensionen etc..

Die erfindungsgemäß verwendeten Polymere können gegebenenfalls auch in Kombination mit anderen Hilfsstoffen zusammen mit Wirkstoffen zu Polymer-Wirkstoffschmelzen verarbeitet werden, die entweder zu Arzneistoffen extrudiert und kalandriert werden oder nach der Extrusion zu Granulaten oder Pulvern zerteilt werden und erst anschließend in Arzneiformen verarbeitet werden, beispielsweise zu Tabletten verpreßt werden. Dabei bringen die Pfropfpolymerisate die bereits oben aufgeführten Eigenschaften in die Darreichungsform ein.

In verschiedenen pharmazeutischen Darreichungsformen können die erfindungsgemäßen Polymere folgende Funktionen hervorragend erfüllen:

- 25 Dispergierhilfsstoff, Suspendierhilfsstoff, Benetzungsmittel, Solubilisator für schwerlösliche Arzneistoffe, Emulgator, Kristallisationsinhibitor, Anticakinghilfsstoff, Schutzkolloid, Bioadhäsivum zur Verlängerung und Intensivierung des Kontaktes mit der Schleimhaut, Spreithilfsmittel, Viskositätsregulator, Hilfsstoff zur Herstellung von festen Lösungen mit Arzneistoffen, Hilfsstoff zur Einstellung der Wirkstofffreisetzung in Retardformulierungen.
- 35 Die in Wasser nicht oder nur gering löslichen aber dispergierbaren erfindungsgemäßen Polymere können auch als Retardierungspolymere sowie als Klebstoffe für Wirkstoffpflaster verwendet werden.
- 40 Bei der Verwendung zur Herstellung von Suppositorien und Vaginalglobuli gewährleisten die Polymere einerseits die Flexibilität der Darreichungsform und fördern andererseits den Zerfall und die Wirkstoffauflösung und sie kleiden die Schleimhaut mit einem wirkstoffhaltigen Film aus, der die Resorption verstärkt.
- 45

Wie Tabelle 1 zeigt, weisen die wäßrigen Lösungen der erfindungsgemäßen verseiften bzw. teilverseiften Polymerisate eine deutlich niedrigere Viskosität auf als entsprechende Lösungen von Hydroxypropylmethylcellulose.

5

Tabelle 1:

10	Polymerisate	Viskosität (20 gew.-%ige wäßr. Lösung) [mPas]	Flexibilität Reißdehnung [%]
15	PEG 6000/VAc (Beispiel 1)	124	74
	PEG 6000/VAc (Beispiel 2)	181	172
	PEG 9000/VAc (Beispiel 3)	199	225
	Polyglycerin 2200/VAc (Beispiel 4)	199	313
20	Lutrol [®] F 68/VAc (Beispiel 5)	145	110
	PEG 6000/VAc/MMA (Beispiel 6)	144	122
	Pharmacoat [®] 606 (Vergleich)	5168	15
25			

Somit können beim Coaten von Tabletten mit den Polymerisatdispersionen ebenso wie bei Bindemittelanwendungen konzentriertere Polymerzubereitungen eingesetzt werden, wodurch sich die Verfahren wesentlich kostengünstiger und zeitsparender gestalten lassen.

Die Auflösung bzw. Redispergierung der pulver- oder granulatförmigen Polymerisate zu wäßrigen Dispersionen bzw. Lösungen erfolgt wesentlich schneller als bei anderen Filmbildnern oder Bindemitteln, da die erfindungsgemäßen Polymerisate gut von Wasser benetzt werden, wenig klumpen und eine sehr hohe Auflösungsgeschwindigkeit aufweisen.

Magensaftlösliche Tabletten, die mit den erfindungsgemäßen verseiften bzw. teilverseiften Polymerisaten geccoatet wurden, zeigen eine gegenüber dem Kern nur geringfügig verlängerte Zerfallszeit, d.h. der Filmüberzug löst sich sehr schnell in künstlichem Magensaft auf.

Im Fall von Hydroxypropylmethylcellulose, Typ Pharmacoat 606 als Coatingmaterial ist der Zerfall deutlich verlängert (Siehe Beispiele 7 und 8 mit den jeweiligen Vergleichsbeispielen). Ferner

wird durch die erfindungsgemäße Verwendung der Polymerisate die mechanische Festigkeit der Tabletten im Vergleich zu Hydroxypropylmethylcellulose sehr viel stärker erhöht.

- 5 Tabletten quellen in Abhängigkeit von den verwendeten Hilfs- und Wirkstoffen, der Lagerzeit und den Lagerbedingungen, wie Temperatur und Feuchtigkeit, unterschiedlich stark. Ein starrer Filmüberzug erleidet bei Quellung des Kernes Risse. Deshalb ist die Elastizität von Filmbildnern eine wichtige Größe. Pfropf-
- 10 polymerisate besitzen eine ausgesprochen hohe Flexibilität und Elastizität. So kann die Reißdehnung bis zu 300 % betragen. Eine Reißbildung ist daher auch bei starker Kernquellung nicht zu erwarten.
- 15 Die Pfropfpolymere können in reiner Form oder aber zusammen mit den üblichen Hilfsstoffen auf den wirkstoffhaltigen Kern appliziert werden. Übliche Hilfsstoffe sind z.B. Farbpigmente zur Einfärbung, Weißpigmente, wie Titandioxid, zur Erhöhung der Deckkraft, Talkum und Siliciumdioxid als Antiklebemittel, Poly-
- 20 ethylenglykole, Glycerin, Propylenglykol, Triacetin, Triethylcitrat als Weichmacher und verschiedene oberflächenaktive Stoffe, wie Natriumlaurylsulfat, Polysorbat 80, Pluronic und Cremophore, zur Verbesserung des Benetzungsverhaltens. Die exemplarisch genannten Stoffe stellen keine Begrenzung dar. Es können alle
- 25 bekanntermaßen für magensaftlösliche Filmüberzüge geeigneten Zusatzstoffe verwendet werden.

Es ist ferner möglich, die erfindungsgemäß verwendeten Polymerisate mit anderen Filmbildnern bzw. Polymeren im Verhältnis 1:9 bis 9:1 zu kombinieren.

30

Hierzu können beispielsweise folgende Polymere eingesetzt werden:

- Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon-Copolymere, wasser-
- 35 lösliche Cellulosederivate, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Acrylat- und Methacrylat-Copolymere, Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Blockpolymere.

- Als Überzugsverfahren lassen sich die gebräuchlichen Verfahren,
- 40 wie das Coaten in der Wirbelschicht oder im Horizontaltrommelcoater, das Tauchschwertverfahren und das Kesselcoatingverfahren, anwenden. Neben der Anwendung auf Tabletten können die erfindungsgemäßen Polymere auch für das Coating von anderen pharmazeutischen Zubereitungen, wie Granulaten, Pellets,
- 45 Kristallen oder Kapseln, eingesetzt werden. Die neuen Überzugs-

mittel werden wie üblich in einer Stärke von 5 bis 200 µm, vorzugsweise 10 bis 100 µm, aufgetragen.

Bei der Verwendung als Bindemittel unterscheidet man je nach
5 Verarbeitungsverfahren zwischen Feucht- und Trockenbindemittel.
Letztere werden u.a. bei der Direkttablettierung und bei der
Trockengranulation bzw. Kompaktierung verwendet. Hierbei wird
das Bindemittel mit dem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren
Hilfsstoffen vermischt und anschließend direkttablettiert oder
10 granuliert bzw. kompaktiert.

Im Gegensatz dazu wird bei der Feuchtgranulation die Wirkstoff-
Hilfsstoffmischung mit einer Lösung des Bindemittels in Wasser
oder einem organischen Lösungsmittel befeuchtet, die feuchte
15 Masse durch ein Sieb gegeben und anschließend getrocknet.
Befeuchtung und Trocknung können dabei auch parallel ablaufen,
wie z.B. in der Wirbelschichtgranulation.

Für eine optimale Verarbeitung soll das Bindemittel in Lösung
20 niedrigviskos sein, da viskose Lösungen zu inhomogenen Granulaten
führen.

Ein Bindemittel soll zu gleichmäßigen, harten, abriebsstabilen
Granulaten bzw. Tabletten führen. Insbesondere bei Tabletten
kommt der Bruchfestigkeit besondere Bedeutung zu, da sich viele
25 Wirkstoffe schlecht verpressen lassen und somit Tabletten mit
unzureichender mechanischer Stabilität ergeben.

Weiterhin soll der Zerfall der Arzneiformen sowie die Frei-
setzungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe durch das Bindemittel
30 nicht nennenswert nachteilig beeinflusst werden.

Die gängigsten Bindemittel sind beispielsweise Polyvinyl-
pyrrolidon, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon Copolymere, Gelatine,
Stärkekleister, Maltodextrine, hydroxyalkylierte bzw. carboxy-
35 alkylierte Cellulosederivate, wie Hydroxypropylmethylcellulose,
Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose sowie natürliche
Gummisorten, wie beispielsweise Gummi Arabicum, Pektin oder
Alginat.

40 Viele dieser Bindemittel weisen in Lösung eine hohe Viskosität
auf und sind schlecht verarbeitbar. Durch die hohe Viskosität
werden die zu granulierenden Pulverteilchen schlecht und
ungleichmäßig benetzt, so daß daraus eine zu geringe Granulat-
festigkeit und eine ungünstige Korngrößenverteilung resultieren.
45

Viele Bindemittel sind zudem hygroskopisch und quellen bei Wasseraufnahme. Dadurch können sich die Granulat- und Tabletten-eigenschaften dramatisch verändern.

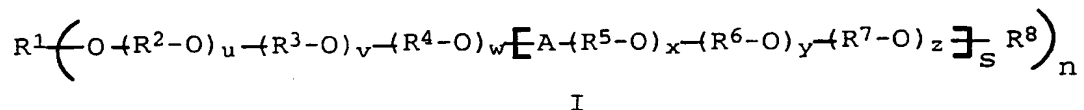
- 5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Polymerisate über ausgezeichnete Bindemittelwirkungen verfügen und zudem in Konzentrationsbereichen von 0,5 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtmenge der Formulierung den Zerfall nicht nennenswert beeinflussen. Aufgrund des guten
- 10 Benetzungsverhaltens der Pfropfpolymerisate kann sich zudem die Freisetzung von schlecht löslichen Wirkstoffen verbessern.

- Mit den Pfropfpolymeren als Bindemittel ergeben sich mechanisch außerordentlich stabile und auch über lange Lagerzeiten stabile
- 15 Granulate bzw. Tabletten.

Gegenstand der Erfindung sind auch Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von

- 20 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- b) Polyethern der allgemeinen Formel I,

25



- 30 in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkoholrest;

- 35 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

R² bis R⁷

- 40 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

45

A -C(=O)-O-, -C(=O)-B-C(=O)-O-;

B $-(CH_2)_t-$, Arylen, gegebenenfalls substituiert;

n 1 bis 8;

5 s 1 bis 500;

t 1 bis 12;

u 1 bis 5000;

10

v 0 bis 5000;

w 0 bis 5000;

15

x 1 bis 5000;

y 0 bis 5000;

z 0 bis 5000.

20

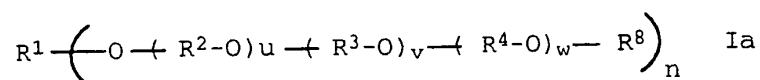
Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_{24} -Carbonsäuren, in Gegenwart von

25

b) Polyethern der allgemeinen Formel Ia,

30



35

in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{24} -Alkyl, R^9 -C(=O)-, Polyalkoholrest;

R^8 Wasserstoff, C_1 - C_{24} -Alkyl, R^9 -C(=O)-;

40

R^2 bis R^4

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$,
 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$;

45

R^9 C_1 - C_{24} -Alkyl;

- n 1 bis 8;
u 1 bis 5000;
5 v 0 bis 5000;
w 0 bis 5000
zusammen mit
10 c) mindesten einem Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe
c₁) C₁-C₂₄-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten
C₃-C₈-Carbonsäuren;
15 c₂) C₁-C₂₄-Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;
c₃) C₁-C₂₄-Alkyl-Vinylether;
20 c₄) N-Vinyllactame;
c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren.
25 Bevorzugt sind Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von
a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₁₂-Carbonsäuren, in Gegenwart von
30 b) Polyethern der allgemeinen Formel Ia, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:
R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Polyalkoholrest;
35 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl;
R² bis R⁴
40 - (CH₂)₂-, - (CH₂)₃-, - (CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-;
n 1 bis 5;
45 u 2 bis 2000;

- v 0 bis 2000;
- w 0 bis 2000
- 5 zusammen mit
- c) mindestens einem Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe
- 10 c₁) C₁-C₁₂-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;
- c₂) C₁-C₁₂-Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;
- 15 c₃) C₁-C₁₂-Alkyl-Vinylether;
- c₄) N-Vinyllactame;
- c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren.
- 20 Ganz besonders bevorzugt sind Pfropfpolymerisate, die erhältlich sind durch Pfropfen von
- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₆-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- 25 b) Polyethern der allgemeinen Formel Ia, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:
- 30 R¹ und R⁸
- Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl;
- R² bis R⁴
- 35 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂-CH₃)-;
- n 1;
- 40 u 2 bis 500;
- v 0 bis 500;
- 45 w 0 bis 500
- zusammen mit

c) mindestens einem Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe

c₁) C₁-C₆-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten
C₃-C₈-Carbonsäuren;

5

c₄) N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylimidazol, N-Vinylcaprolactam;

c₅) (Meth)acrylsäure.

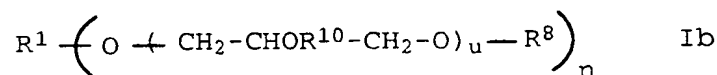
10 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von

15

b) Polyglycerin der allgemeinen Formel Ib,

20



in der die Variablen unabhängig voneinander folgende
Bedeutung haben:

25

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkoholrest;

R⁸ und R¹⁰

30

Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

n 1 bis 8;

35

u 1 bis 2000.

Bevorzugt sind Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von

40

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₁₂-Carbonsäuren in Gegenwart von

45

- b) Polyglycerin der allgemeinen Formel Ib, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Polyalkoholrest;

5

R^8 und R^{10}

Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl;

10

n 1 bis 5;

u 1 bis 500.

Besonders bevorzugt sind Polymerisate, die erhältlich sind durch
15 Polymerisation von

- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_6 -Carbonsäuren in Gegenwart von

- 20 b) Polyglycerin der allgemeinen Formel Ib, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 , R^8 und R^{10}

25

Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl;

n 1;

u 1 bis 100.

30

Neben den linearen Polyglycerinen der allgemeinen Formel II können auch verzweigte und/oder cyclische Polyglycerine als Pfropfgrundlage verwendet werden.

- 35 Die Pfropfpolymerisate auf Basis von Polyglycerin sind dadurch gekennzeichnet, daß für die Pfropfung zusätzlich zu den Vinyl-estern mindestens ein weiteres Monomer c), ausgewählt aus der Gruppe

- 40 c₁) C_1 - C_{24} -Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C_3 - C_8 -Carbonsäuren;

- c₂) C_1 - C_{24} -Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C_3 - C_8 -Carbonsäuren;

45

- c₃) C_1 - C_{24} -Alkyl-Vinylether;

c₄) N-Vinyllactame;

c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren

5 verwendet werden kann.

Bevorzugte Monomere c) sind C₁-C₆-Alkylester von monoalkylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren, N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylimidazol, N-Vinylcaprolactam und (Meth)acrylsäure.

10

Bezüglich einer näheren Erläuterung der Pfropfpolymerisate auf Basis der Polyether der Formel Ia sowie auf Basis von Polyglycerin der Formel Ib, einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen, sei auf die bereits eingangs erfolgte Beschreibung hingewiesen

15 sen

In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Pfropfpolymerisate näher erläutert, ohne die Erfindung jedoch auf die Ausführungsbeispiele einzuschränken.

20

Herstellung der Pfropfpolymerisate

Beispiel 1

25

In einem Polymerisationsgefäß wurden 72 g Polyethylenglykol (mittleres Molekulargewicht 6000, Pluriol[®] E 6000) vorgelegt und unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80°C erhitzt. Unter Rühren wurde unter Aufrechterhaltung der 80°C ein Zulauf von 410 g Vinylacetat in 3 h und gleichzeitig ein weiterer Zulauf von einer Lösung vom 1,4 g tert.-Butylperpivalat in 30 g Methanol ebenfalls in 3 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 2 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Polymerisat in 450 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung wurden bei 30°C 50 ml einer 10%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 750 ml 1%iger Essigsäure abgebrochen. Zur Entfernung des Methanols wurde die Lösung wasserdampfdestilliert. Nach anschließender Gefriertrocknung der klaren Lösung erhielt man ein weißes Pulver. Eine 20% wäßrige Lösung des erhaltenen Polymeren wies eine Viskosität von 124 mPas auf. Der K-Wert lag bei 54, die Reißdehnung betrug 74 %.

30

35

40

45

Beispiel 2

In einem Polymerisationsgefäß wurden 30 g Polyethylenglykol (mittleres Molekulargewicht 6000, Pluriol E 6000) vorgelegt und
5 unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80°C erhitzt. Unter Rühren wurde unter Aufrechterhaltung der 80°C ein simultaner Zulauf von 570 g Vinylacetat und einer Lösung vom 2 g tert.-Butylperpivalat in 45 g Methanol ebenfalls in 3 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 2 h bei 80°C gerührt. Nach
10 dem Abkühlen wurde das Polymerisat in 550 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung wurden bei 30°C 65 ml einer 10 Gew.-%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 500 ml 1%iger Essigsäure abgebrochen. Zur Entfernung des Methanols wurde die Lösung wasser-
15 dampfdestilliert. Nach anschließender Gefriertrocknung der klaren Lösung erhielt man ein weißes Pulver. Eine 20 Gew.-%ige wäßrige Lösung des erhaltenen Polymeren wies eine Viskosität von 46 mPas auf. Der K-Wert betrug 73, die Reißdehnung lag bei 171 %.

20 Beispiel 3

In einem Polymerisationsgefäß wurden 100 g Polyethylenglykol (mittleres Molekulargewicht 9000) vorgelegt und unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80°C erhitzt. Unter Rühren wurde
25 unter Aufrechterhaltung der 80°C ein simultaner Zulauf von 300 g Vinylacetat und einer Lösung vom 1,5 g tert.-Butylperpivalat in 30 ml Methanol in 3 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 2 h bei 80°C nachpolymerisiert. Nach dem Abkühlen wurde das Polymerisat in 400 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung wurden bei
30 30°C 40 ml einer 10 Gew.-%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 550 ml 1%iger Essigsäure abgebrochen. Zur Entfernung des Methanols wurde die Lösung wasserdampfdestilliert. Nach anschließender Gefriertrocknung der klaren Lösung erhielt man ein
35 weißes Pulver. Eine 20 Gew.-%ige wäßrige Lösung des erhaltenen Polymeren wies eine Viskosität von 199 mPas auf. Der K-Wert betrug 58, die Reißdehnung lag bei 225 %.

Beispiel 4

40

In einem Polymerisationsgefäß wurden 60 g Polyglycerin (mittleres Molekulargewicht 2200) vorgelegt und unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80°C erhitzt. Unter Rühren wurde unter Aufrechterhaltung der 80°C ein simultaner Zulauf von 340 g Vinyl-
45 acetat und einer Lösung vom 1,2 g tert.-Butylperpivalat in 30 ml Methanol in 3 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 2 h bei 80°C nachpolymerisiert. Nach dem Abkühlen wurde das Poly-

merisat in 400 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung wurden bei 30°C 40 ml einer 10 Gew.-%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 640 ml 1%iger Essigsäure abgebrochen. Zur Entfernung des Methanols wurde die Lösung wasserdampfdestilliert. Nach anschließender Gefriertrocknung der klaren Lösung erhielt man ein weißes Pulver. Eine 20 Gew.-%ige wäßrige Lösung des erhaltenen Polymeren wies eine Viskosität von 199 mPas auf. Der K-Wert betrug 66, die Reißdehnung betrug 313 %.

10

Beispiel 5

In einem Polymerisationsgefäß wurden 60 g Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockcopolymer (mittleres Molekulargewicht ca. 8000) vorgelegt und unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80°C erhitzt. Unter Rühren wurde unter Aufrechterhaltung der 80°C ein simultaner Zulauf von 340 g Vinylacetat und einer Lösung vom 1,2 g tert.-Butylperpivalat in 30 ml Methanol in 3 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 3 h bei 80°C nachpolymerisiert. Nach dem Abkühlen wurde das Polymerisat in 400 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung wurden bei 30°C 40 ml einer 10 Gew.-%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 650 ml 1%iger Essigsäure abgebrochen. Zur Entfernung des Methanols wurde die Lösung wasserdampfdestilliert. Nach anschließender Gefriertrocknung der klaren Lösung erhielt man ein weißes Pulver. Eine 20 Gew.-%ige wäßrige Lösung des erhaltenen Polymeren wies eine Viskosität von 145 mPas auf. Der K-Wert betrug 45, die Reißdehnung lag bei 110 %.

30

Beispiel 6

In einem Polymerisationsgefäß wurden 60 g Polyethylenglykol (mittleres Molekulargewicht ca. 6000) vorgelegt und unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80°C erhitzt. Unter Rühren wurde unter Aufrechterhaltung der 80°C ein simultaner Zulauf von 332 g Vinylacetat und 8 g Methylmethacrylat in 3 h und gleichzeitig ein weiterer Zulauf von einer Lösung vom 1,2 g tert.-Butylperpivalat in 30 ml Methanol ebenfalls in 3 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 2 h bei 80°C nachpolymerisiert. Nach dem Abkühlen wurde das Polymerisat in 400 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung wurden bei 30°C 40 ml einer 10 Gew.-%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 600 ml 1%iger Essigsäure abgebrochen. Zur Entfernung des Methanols wurde die Lösung wasserdampfdestilliert. Nach anschließender Gefriertrocknung der klaren Lösung erhielt man ein weißes Pulver. Eine 20%ige wäßrige Lösung des erhaltenen

Polymeren wies eine Viskosität von 144 mPas auf. Der K-Wert betrug 56, die Reißdehnung 122%.

Beispiel 7

5

Herstellung von Propranolol-HCl Filmdoubletten (magensaftlöslicher Überzug)

Auf 9 mm gewölbte Doublettenkerne mit 40 mg Propranolol-HCl

- 10 (Fa. Knoll AG), 195,0 mg Ludipress[®] (Fa. BASF AG), 12,50 mg Kollidon[®] VA 64 (Fa. BASF AG) und 2,50 mg Magnesiumstearat wurde in einem Horizontaltrommelcoater (Accela-Cota 24", Fa. Manesty) ein Filmüberzug gemäß folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

15	Pfropfpolymer PEG 6000/VAc aus Beispiel 1	10,0 Gew.-%
	Sicovit [®] rot (Fa. BASF AG)	1,5 Gew.-%
	Titandioxid BN 56 (Fa. Kronos)	3,0 Gew.-%
20	Talkum Pulver (Fa. Riedel de Haen)	4,5 Gew.-%
	Wasser	81,0 Gew.-%

- 25 Zur Herstellung der Sprühdistribution wurde das Pfropfpolymerisat in Wasser gelöst, mit Sicovit[®] rot, Titandioxid und Talkum versetzt und anschließend in einer Korundscheibenmühle homogenisiert. 1260 g (incl. eines Zuschlages von 10 % für Sprühverluste) wurden bei einer Zulufttemperatur von 60°C und einer Sprühdistribution von 30 g/min mit einer 1,0 mm weiten Sprühdüse und einem Sprühdistribution von 2,0 bar auf 5 000 g Kerne appliziert. Nach
- 30 der Sprühdistribution wurde noch 5 min. bei 60°C nachgetrocknet.

Man erhielt sehr glatte, glänzende, rote Filmdoubletten mit folgenden Eigenschaften:

- | | | |
|----|--|--|
| 35 | Aussehen: | sehr glatte Oberfläche,
schön ausgebildete Gravur |
| | Zerfall (künstl. Magensaft): | 5 min. 26 s. |
| | Zerfallszeitdifferenz
(Filmdoublette-Kern): | 57 s. |
| 40 | Bruchfestigkeit: | 92 N |
| | Bruchfestigkeitsdifferenz
(Filmdoublette-Kern): | 23 N |

45

Vergleichsbeispiel

- Analog Beispiel 7 wurde anstelle des Pffropfpolymerisats Pharma-coat[®] 606 (Hydroxypropylmethylcellulose, Fa. Shin-etsu) eingesetzt und wie laut Herstellerangaben empfohlen, 1,0 Gew.-% Polyethylenglykol 6000 (Lutrol[®] 6000, BASF AG) zugesetzt.

Folgende Tabletteneigenschaften wurden erzielt:

- | | | |
|----|---|--|
| 10 | Aussehen: | leicht rauhe Oberfläche,
zugeschmierte Gravur |
| | Zerfall (künstl. Magensaft): | 11 min. 12 s. |
| | Zerfallszeitdifferenz
(Filmtablette-Kern): | 6 min. 43 s. |
| 15 | Bruchfestigkeit: | 87 N |
| | Bruchfestigkeitsdifferenz
(Filmtablette-Kern): | 18 N |

Beispiel 8

- 20 Gemäß Beispiel 7 wurde ein Pffropfpolymerisat aus Methyl-PEG 1500/VAc (hergestellt analog Beispiel 1) verarbeitet. Die verwendete Sprühlösung war wie folgt zusammengesetzt:

25	Methyl-PEG 1500/VAc	20,0 Gew.-%
	Sicovit [®] rot (Fa. BASF AG)	1,5 Gew.-%
	Titandioxid BN 56 (Fa. Kronos)	3,0 Gew.-%
	Talkum Pulver (Fa. Riedel de Haen)	4,5 Gew.-%
30	Wasser	71,0 Gew.-%

Es wurden wiederum glatte, leicht glänzende, rote Filmtabletten erhalten.

- | | | |
|----|---|---|
| 35 | Aussehen: | glatte Oberfläche,
schön ausgebildete Gravur |
| | Zerfall (künstl. Magensaft): | 5 min. 35 s. |
| | Zerfallszeitdifferenz
(Filmtablette-Kern): | 1 min. 06 s. |
| 40 | Bruchfestigkeit: | 94 N |
| | Bruchfestigkeitsdifferenz
(Filmtablette-Kern): | 25 N |

45

Vergleichsbeispiel

Analog Beispiel 8 wurde anstelle von Methyl-PEG 1500/VAC Pharmacoat[®] 606 eingesetzt. Aufgrund der enorm hohen Viskosität von
 5 Pharmacoat[®] 606 konnte die Lösung nicht aufgesprüht werden.

Beispiel 9

Verwendung als Bindemittel in Glibenclamid-Tabletten

- 10 890 g Calciumhydrogenphosphat (Fa. Rhone Poulenc) und 30 g Glibenclamid (Fa. Arzneimittelwerk Dresden) wurden über ein 0,8 mm-Sieb gesiebt und in einem Turbulamischer (Fa. Bachofen) 5 min. gemischt. Diese Pulvermischung wurde in einem Stephanmischer (Fa. Stephan) mit 119 g einer 25 Gew.-%igen wäßrigen Zubereitung
 15 eines Pfropfpolymeres aus PEG 1500/VAC (hergestellt analog Beispiel 2) unter Rühren langsam befeuchtet. Zur vollständigen Durchfeuchtung wurde nach der Zugabe der Bindemittelzubereitung noch 2 min. bei 800 U/min weitergerührt. Die feuchte Masse wurde
 20 anschließend durch ein 0,8 mm-Sieb gegeben und auf einer Horde 20 Std. bei 25°C abgetrocknet. Nach der Zugabe von 45 g Kollidon[®] CL (Fa. BASF) und 5 g Magnesiumstearat (Fa. Bärlocher) erfolgte die Endmischung wiederum im Turbulamischer über 5 min. Diese
 25 Tablettiermischung wurde anschließend auf einer Korsch PH 106 Rundläuferpresse (Fa. Korsch) bei 10 kN und 18 kN Preßkraft zu biplanaren, facettierten Tabletten mit 12 mm Durchmesser und 500 mg Gesamtgewicht verpreßt.

Eigenschaften:	10 kN Preßkraft	18 kN Preßkraft
30 Bruchfestigkeit:	28 N	53 N
Friabilität:	0,7 %	0 %
Zerfall:	29 s.	37 s.

Vergleichsbeispiel

35

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 9, jedoch mit Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat[®] 603, Fa. Shin-etsu) als Bindemittel, wobei die Konzentration des Bindemittels in der Lösung aus Viskositätsgründen auf 20 Gew.-% reduziert werden mußte.

40

Eigenschaften:	10 kN Preßkraft	18 kN Preßkraft
Bruchfestigkeit:	16 N	40 N
Friabilität:	8,0 %	0,6 %
45 Zerfall:	35 s.	58 s.

Beispiel 10

Verwendung als Bindemittel in einer Hydrochlorothiazid-Tablette

- 5 Eine Mischung aus 8950 g feiner Lactose (Fa. Meggle), 350 g Hydrochlorothiazid (Fa. Chemag) und 350 g Kollidon[®] CL (Fa. BASF) wird in einem Wirbelschichtgranulationsgerät WSG 15 (Fa. Glatt) mit einer Bindemittelzubereitung bestehend aus 350 g eines Pfropfpolymeres aus Polyglycerin 2200/VAc (Beispiel 4) und 3000 g
- 10 Wasser besprüht und so in der Wirbelschicht granuliert.

Folgende Prozeßparameter wurden eingestellt:

- | | |
|-------------------|-----------|
| Zulufttemperatur: | 90°C |
| Ablufttemperatur | 37°C |
| 15 Sprütrate | 143 g/min |
| Sprühdruck | 4 bar |

- Nach der Granulation wurde noch 2,5 min bei 90°C im Gerät nachgetrocknet. Das Granulat wurde über ein 0,8 mm-Sieb gegeben, mit
- 20 5 g Magnesiumstearat (Fa. Bärlocher) versetzt und 5 min. in einem Turbulamischer (Fa. Bachofen) gemischt. Die Tablettierung erfolgte auf einer Korsch PH 106 (Fa. Korsch) Rundläuferpresse bei 18 KN Preßkraft zu biplanen, facettierten Tabletten mit 10 mm Durchmesser und 300 mg Gesamtgewicht.

- 25 Granulateigenschaften:

Böschungswinkel:	30°
Aussehen:	sehr gleichmäßig, ohne nennenswerten Feinanteil

30

Tabletteneigenschaften:

- | | |
|---|-------------------|
| Bruchfestigkeit: | 186 N |
| Friabilität: | < 0,1 % |
| 35 Zerfall: | 4 min. 20 s. |
| Freisetzung im künstl. Magensaft (Ph. Eur.) | 92 % nach 15 min. |

Vergleichsbeispiel

40

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 10, jedoch mit Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat[®] 603, Fa. Shin-etsu) als Bindemittel.

45

Granulateigenschaften:

Böschungswinkel: 33°
Aussehen: etwas ungleichmäßig,
5 teilweise größere Verklumpungen

Tabletteneigenschaften:

Bruchfestigkeit: 175 N
10 Friabilität: 0,2 %
Zerfall: 5 min. 10 s.
Freisetzung im
künstl. Magensaft (Ph. Eur.) 82 % nach 15 min.

15 Beispiel 11

Verwendung als Hilfsstoff zur Herstellung von Ultraschallgelen

20 5 g p-Hydroxybenzoesäuremethylester wurden bei 50°C in 724 g demineralisiertem Wasser gelöst. Anschließend wurden 6 g Polyacrylsäure (Carbopol[®] 940, Fa. Goodrich) und 15 g eines Pfropfpolymerisats aus PEG 9000/VAC (Beispiel 3) unter Rühren eingearbeitet. Nach Zugabe von 200 g demineralisiertem Wasser und 50 g 4%iger wäßriger Natronlauge wurde noch 15 min gerührt, wobei
25 darauf geachtet wurde, daß keine Luft eingearbeitet wurde. Es entstand ein Gel mit einem sehr angenehmen Hautgefühl und guten Kontakteigenschaften.

Beispiel 12

30 Verwendung als Stabilisator in einer Ibuprofensuspension

250 g Saccharose, 20 g eines Pfropfpolymerisats aus Lutrol[®] F68/VAC (Beispiel 5) und 20 g Natriumcitrat wurden in demineralisiertem Wasser gelöst. Anschließend wurden 80 g quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] CL-M, BASF AG) und 40 g Ibuprofen 50
35 (Knoll AG) eingerührt und mit demineralisiertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt. Es entstand eine niedrigviskose, homogene weiße Suspension, die über Wochen Sedimentationsstabilität, keinerlei Verklumpungen oder Kuchenbildung zeigte.

40

45

Beispiel 13

Verwendung als Filmbildner in einem Desinfektionsspray

- 5 150 g eines Pfropfpolymer aus PEG 6000/VAc (Beispiel 1) wurden in 375 demineralisiertem Wasser gelöst und mit 375 g Ethanol versetzt. Anschließend wurden in dieser Polymerlösung unter Rühren 100 g Polyvinylpyrrolidon-Jod (PVP-Jod 30/06, BASF Aktiengesellschaft) gelöst und die Zubereitung in Pumpsprayflaschen abge-
- 10 füllt. Das Desinfektionsspray zeigte sehr gute Filmeigenschaften auf der Haut und wies keinen Jodverlust nach Lagerung unter Stressbedingungen (7 Tage bei 52°C) auf.

15

20

25

30

35

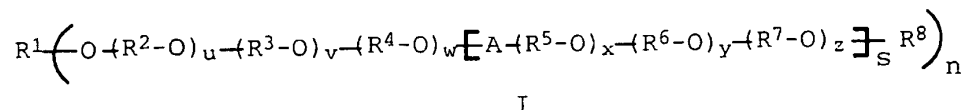
40

45

Patentansprüche

1. Verwendung von Polymerisaten, die erhältlich sind durch
5 Polymerisation von

- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen
C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- 10 b) Polyethern der allgemeinen Formel I,



15

in der die Variablen unabhängig voneinander folgende
Bedeutung haben:

20 R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, R⁹-NH-C(=O)-,
Polyalkoholrest;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, R⁹-NH-C(=O)-;

25 R² bis R⁷

-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;

30 R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

35 A -C(=O)-O-, -C(=O)-B-C(=O)-O-,
-C(=O)-NH-B-NH-C(=O)-O-;

B -(CH₂)_t-, Arylen, gegebenenfalls substituiert;

n 1 bis 8;

40 s 0 bis 500;

t 1 bis 12;

45 u 1 bis 5000;

v 0 bis 5000;

- w 0 bis 5000;
- x 1 bis 5000;
- 5 y 0 bis 5000;
- z 0 bis 5000
- 10 als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungsformen.
2. Verwendung von Polymerisaten nach Anspruch 1, die erhältlich sind durch Polymerisation von
- 15 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- b) Polyethern der allgemeinen Formel I,
- 20 in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:
- R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkohol-rest;
- 25 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;
- R² bis R⁴
- 30 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;
- R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;
- 35 R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;
- n 1 bis 8;
- s 0;
- 40 u 1 bis 5000;
- v 0 bis 5000;
- 45 w 0 bis 5000.

als Überzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungsformen.

3. Verwendung von Polymerisaten nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie erhältlich sind durch Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_{12} -Carbonsäuren, in Gegenwart von

b) Polyethern der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 300 bis 100.000 (nach dem Zahlenmittel), in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Polyalkoholrest;

R^8 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl;

R^2 bis R^4

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$,
 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$;

R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl;

n 1 bis 5;

s 0;

u 2 bis 2000;

v 0 bis 2000;

w 0 bis 2000.

4. Verwendung von Polymerisaten nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie erhältlich sind durch Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_6 -Carbonsäuren, in Gegenwart von

- b) Polyethern der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 500 bis 20.000 (nach dem Zahlenmittel), in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

5

 R^1, R^8 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl;

10

 R^2 bis R^4 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$; R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl;

15

 n 1; s 0;

20

 u 5 bis 500; v 0 bis 500; w 0 bis 500.

25

5. Verwendung von Polymerisaten nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zu den Vinylestern a) mindestens ein weiteres Monomer c), ausgewählt aus der Gruppe

30

c₁) C_1 - C_{24} -Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C_3 - C_8 -Carbonsäuren;

35

c₂) C_1 - C_{24} -Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C_3 - C_8 -Carbonsäuren;

c₃) C_1 - C_{24} -Alkyl-Vinylether;

c₄) N-Vinyllactame;

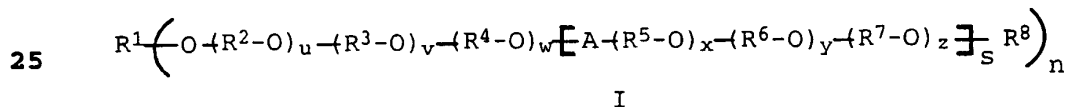
40

c₅) monoethylenisch ungesättigte C_3 - C_8 -Carbonsäuren

für die Polymerisation eingesetzt wird.

45

6. Verwendung von Polymerisaten nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit einem Verseifungsgrad von 20 bis 100 %, bezogen auf die Polyvinylestergruppen.
- 5 7. Verwendung von Polymerisaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6 mit einem K-Wert von 10 bis 200.
8. Verwendung von Polymerisaten nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisate wasserlöslich
10 oder wasserdispergierbar sind.
9. Pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend mindestens einen der Polymerisate, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.
- 15 10. Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von
- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- 20 b) Polyethern der allgemeinen Formel I,



in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

- 30 R^1 Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkoholrest;
- R^8 Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;
- 35 R^2 bis R^7
- (CH₂)₂-, - (CH₂)₃-, - (CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-, -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;
- 40 R^9 C₁-C₂₄-Alkyl;
- R^{10} Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;
- 45 A -C(=O)-O-, -C(=O)-B-C(=O)-O-;

B $-(CH_2)_t-$, Arylen, gegebenenfalls substituiert;

n 1 bis 8;

5 s 1 bis 500;

t 1 bis 12;

u 1 bis 5000;

10

v 0 bis 5000;

w 0 bis 5000;

15

x 1 bis 5000;

y 0 bis 5000;

z 0 bis 5000.

20

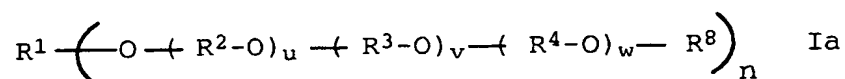
11. Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen
C₁-C₂₄-Carbonsäuren, in Gegenwart von

25

b) Polyethern der allgemeinen Formel Ia,

30



in der die Variablen unabhängig voneinander folgende
Bedeutung haben:

35

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkohol-
rest;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

40

R² bis R⁴

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$,
 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$;

45

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

- n 1 bis 8;
- u 1 bis 5000;
- 5 v 0 bis 5000;
- w 0 bis 5000
- zusammen mit
- 10 c) mindesten einem Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe
- c₁) C₁-C₂₄-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;
- 15 c₂) C₁-C₂₄-Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;
- c₃) C₁-C₂₄-Alkyl-Vinylether;
- 20 c₄) N-Vinyllactame;
- c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren.
- 25 12. Polymerisate nach Anspruch 11, die erhältlich sind durch Polymerisation von
- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C₁-C₁₂-Carbonsäuren, in Gegenwart von
- 30 b) Polyethern der allgemeinen Formel Ia, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:
- 35 R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Polyalkoholrest;
- R⁸ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl;
- R² bis R⁴
- 40 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-;
- n 1 bis 5;
- 45 u 2 bis 2000;

v 0 bis 2000;

w 0 bis 2000

5 zusammen mit

c) mindestens einem Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe

10 c₁) C₁-C₁₂-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten
C₃-C₈-Carbonsäuren;

c₂) C₁-C₁₂-Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;

15 c₃) C₁-C₁₂-Alkyl-Vinylether;

c₄) N-Vinyllactame;

c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren.

20

13. Polymerisate nach einem der Ansprüche 11 oder 12, die erhältlich sind durch Polymerisation von

25 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen
C₁-C₆-Carbonsäuren, in Gegenwart von

b) Polyethern der allgemeinen Formel Ia, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

30

R¹ und R⁸

Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl;

35

R² bis R⁴

-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH(CH₂-CH₃)-;

40

n 1;

u 2 bis 500;

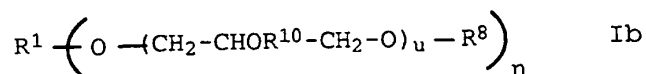
v 0 bis 500;

45

w 0 bis 500

zusammen mit

- c) mindestens einem Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 c₁) C₁-C₆-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten
C₃-C₈-Carbonsäuren;
- 10 c₄) N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylimidazol, N-Vinyl-
caprolactam;
- 10 c₅) (Meth)acrylsäure.
14. Polymerisate nach einem der Ansprüche 10 bis 13 mit einem
Verseifungsgrad von 20 bis 100 %, bezogen auf die Polyvinyl-
15 esterguppen.
15. Polymerisate nach einem der Ansprüche 10 bis 14 mit einem
K-Wert von 10 bis 200.
- 20 16. Polymerisate, die erhältlich sind durch Polymerisation von
- a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen
C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von
- 25 b) Polyglycerin der allgemeinen Formel Ib,



30

in der die Variablen unabhängig voneinander folgende
Bedeutung haben:

35 R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-, Polyalkohol-
rest;

R⁸ und R¹⁰

40 Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁹-C(=O)-;

R⁹ C₁-C₂₄-Alkyl;

n 1 bis 8;

45

u 1 bis 2000.

17. Polymerisate nach Anspruch 16, die erhältlich sind durch Polymerisation von
- 5 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_{12} -Carbonsäuren in Gegenwart von
- b) Polyglycerin der allgemeinen Formel Ib, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:
- 10 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Polyalkoholrest;
- R^8 und R^{10}
- 15 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl;
- n 1 bis 5;
- u 1 bis 500.
- 20 18. Polymerisate nach einem der Ansprüche 16 oder 17, die erhältlich sind durch Polymerisation von
- 25 a) mindestens einem Vinylester von aliphatischen C_1 - C_6 -Carbonsäuren in Gegenwart von
- b) Polyglycerin der allgemeinen Formel Ib, in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:
- 30 R^1 , R^8 und R^{10}
- Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl;
- 35 n 1;
- u 1 bis 100.
19. Polymerisate nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß für die Polymerisation zusätzlich zu den Vinylestern mindestens ein weiteres Monomer c), ausgewählt aus der Gruppe
- 40 c₁) C_1 - C_{24} -Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C_3 - C_8 -Carbonsäuren;
- 45

c₂) C₁-C₂₄-Hydroxyalkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;

c₃) C₁-C₂₄-Alkyl-Vinylether;

5

c₄) N-Vinyllactame;

c₅) monoethylenisch ungesättigte C₃-C₈-Carbonsäuren

10

verwendet wird.

20. Polymerisate nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß für die Polymerisation zusätzlich zu den Vinylestern mindestens ein weiteres Monomer c), ausgewählt aus der Gruppe

15

c₁) C₁-C₆-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren;

20

c₄) N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylimidazol, N-Vinylcaprolactam;

c₅) (Meth)acrylsäure

verwendet wird.

25

21. Polymerisate nach einem der Ansprüche 16 bis 20 mit einem Verseifungsgrad von 20 bis 100%, bezogen auf die Polyvinylestergruppen.

30 22. Polymerisate nach einem der Ansprüche 16 bis 21 mit einem K-Wert von 10 bis 200.

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/28 A61K9/20 A61K47/34 C08F283/06 C08F218/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 548 990 A (MUELLER KARL F ET AL) 22 October 1985 (1985-10-22) claims 1,8,13 column 2, line 66-68 column 3, line 65 -column 4, line 2 column 4, line 51 column 5, line 8 column 5, line 15 column 10, line 38-62 ----	1-5,8,9, 11-13
X	US 4 224 427 A (MUELLER KARL F ET AL) 23 September 1980 (1980-09-23) column 1, line 33-35 column 4, line 55-65 column 6, line 27-30 ----- -/--	1-5,9, 11-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2000

Date of mailing of the international search report

24/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rose, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07123

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 873 086 A (GOOD WILLIAM R ET AL) 10 October 1989 (1989-10-10) column 4, line 33-36 column 4, line 64-68 column 5, line 67,68 ----	1-5,9, 11-13
X	EP 0 797 987 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 1 October 1997 (1997-10-01) page 2, line 5-16 page 3, line 27 page 4, line 14-16 ----	1,2, 16-18
X	EP 0 524 786 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 27 January 1993 (1993-01-27) page 3, line 28,29 page 1, line 5556 page 4, line 17 page 4, line 34 page 5, line 32-38 -----	1,2, 16-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07123

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4548990 A	22-10-1985	AT 60997 T	15-03-1991
		AU 570712 B	24-03-1988
		AU 3189684 A	21-02-1985
		CA 1225030 A	04-08-1987
		DK 390584 A	16-02-1985
		EP 0140828 A	08-05-1985
		ES 535129 A	16-01-1986
		FI 843190 A,B,	16-02-1985
		GR 80109 A	14-12-1984
		IL 72664 A	31-03-1988
		JP 60067435 A	17-04-1985
		NO 843237 A,B,	18-02-1985
		NZ 209213 A	05-12-1986
		PT 79054 A,B	01-09-1984
		ZA 8406301 A	29-05-1985
US 4224427 A	23-09-1980	NONE	
US 4873086 A	10-10-1989	NONE	
EP 0797987 A	01-10-1997	FI 972622 A	18-06-1997
		NO 972814 A	18-08-1997
		US 5858411 A	12-01-1999
		CA 2207334 A	27-06-1996
		CN 1170357 A	14-01-1998
		WO 9619200 A	27-06-1996
EP 0524786 A	27-01-1993	CA 2074235 A	19-01-1993
		JP 5209022 A	20-08-1993
		US 5519088 A	21-05-1996
		US 5624998 A	29-04-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07123

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61K9/28	A61K9/20 A61K47/34 C08F283/06 C08F218/08
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C08F A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 548 990 A (MUELLER KARL F ET AL) 22. Oktober 1985 (1985-10-22) Ansprüche 1,8,13 Spalte 2, Zeile 66-68 Spalte 3, Zeile 65 -Spalte 4, Zeile 2 Spalte 4, Zeile 51 Spalte 5, Zeile 8 Spalte 5, Zeile 15 Spalte 10, Zeile 38-62 ---	1-5,8,9, 11-13
X	US 4 224 427 A (MUELLER KARL F ET AL) 23. September 1980 (1980-09-23) Spalte 1, Zeile 33-35 Spalte 4, Zeile 55-65 Spalte 6, Zeile 27-30 --- -/-	1-5,9, 11-13
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18. Januar 2000		24/01/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt. P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Rose, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07123

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 873 086 A (GOOD WILLIAM R ET AL) 10. Oktober 1989 (1989-10-10) Spalte 4, Zeile 33-36 Spalte 4, Zeile 64-68 Spalte 5, Zeile 67,68 ----	1-5, 9, 11-13
X	EP 0 797 987 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 1. Oktober 1997 (1997-10-01) Seite 2, Zeile 5-16 Seite 3, Zeile 27 Seite 4, Zeile 14-16 ----	1, 2, 16-18
X	EP 0 524 786 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 27. Januar 1993 (1993-01-27) Seite 3, Zeile 28,29 Seite 1, Zeile 5556 Seite 4, Zeile 17 Seite 4, Zeile 34 Seite 5, Zeile 32-38 -----	1, 2, 16-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07123

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4548990 A	22-10-1985	AT 60997 T	15-03-1991
		AU 570712 B	24-03-1988
		AU 3189684 A	21-02-1985
		CA 1225030 A	04-08-1987
		DK 390584 A	16-02-1985
		EP 0140828 A	08-05-1985
		ES 535129 A	16-01-1986
		FI 843190 A,B,	16-02-1985
		GR 80109 A	14-12-1984
		IL 72664 A	31-03-1988
		JP 60067435 A	17-04-1985
		NO 843237 A,B,	18-02-1985
		NZ 209213 A	05-12-1986
		PT 79054 A,B	01-09-1984
		ZA 8406301 A	29-05-1985
US 4224427 A	23-09-1980	KEINE	
US 4873086 A	10-10-1989	KEINE	
EP 0797987 A	01-10-1997	FI 972622 A	18-06-1997
		NO 972814 A	18-08-1997
		US 5858411 A	12-01-1999
		CA 2207334 A	27-06-1996
		CN 1170357 A	14-01-1998
		WO 9619200 A	27-06-1996
EP 0524786 A	27-01-1993	CA 2074235 A	19-01-1993
		JP 5209022 A	20-08-1993
		US 5519088 A	21-05-1996
		US 5624998 A	29-04-1997

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)